



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 198 33 750 A 1**

⑯ Int. Cl. 6:
C 07 D 277/24
C 07 D 319/06
C 07 D 417/06
C 07 D 493/04

⑯ Aktenzeichen: 198 33 750.7
⑯ Anmeldetag: 16. 7. 98
⑯ Offenlegungstag: 25. 2. 99

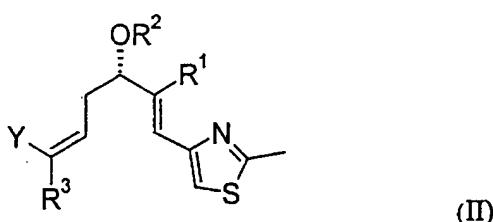
DE 198 33 750 A 1

⑯ Innere Priorität:
197 31 316. 7 16. 07. 97
⑯ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑯ Erfinder:
Mulzer, Johann, Prof. Dr., Wien, AT; Mantoulidis,
Andreas, Dipl.-Chem., Wien, AT

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Thiazolderivate, Verfahren zur Herstellung und Verwendung
⑯ Thiazolderivate der Formel II



worin R¹ C₁-C₄-Alkyl,
R² eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe,
R³ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
Y CO₂R⁴, CHO, CH=CH₂ oder CH₂R⁵,
wobei
R⁴ für C₁-C₄-Alkyl und eine gegebenenfalls substituierte
Benzylgruppe,
R⁵ für Halogen, Hydroxy, p-Toluolsulfonat und -OSO₂B
und
B für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl steht,
bedeutet,
lassen sich deastereomerenrein herstellen und sind ge-
eignet für die Herstellung von Epothilon A und Epothilon
B und deren Derivaten.

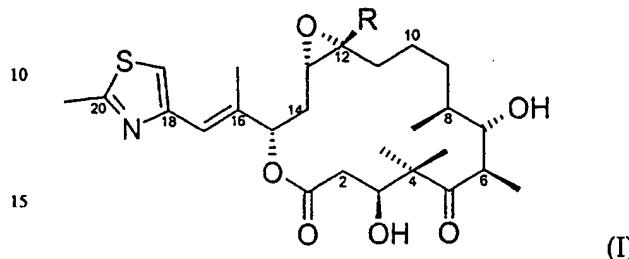
DE 198 33 750 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Thiazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon A, Epothilon B oder deren Derivaten.

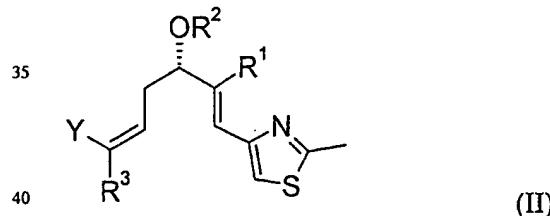
5 Es ist bekannt, daß die Naturstoffe Epothilon A ($R = H$) und Epothilon B ($R = \text{Methyl}$) (Verbindung I, DE 195 42 986 A1, DE 41 38 042 C2)



fungizid und cytotoxisch wirken. Nach Hinweisen für eine *in vitro* Aktivität gegen Brust- und Darmtumorzelllinien erscheint diese Verbindungsklasse in besonderem Maße interessant für die Entwicklung eines Arzneimittels. Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher mit der Synthese dieser makrocyclischen Verbindungen. Die Arbeitsgruppen gehen von unterschiedlichen Bruchstücken des Makrocyclus aus, um die gewünschten Naturstoffe zu synthetisieren. Danishefsky et al plant die Synthese aus drei Bruchstücken C(1)-C(2) + C(3)-C(9) + C(10)-C(20). Bei dem C(10)-C(20)-Bruchstück handelt es sich um ein Thiazolderivat, das in einer 15-stufigen Synthese nicht diastereomerenrein erhalten werden konnte (JOC, 1996, 61, 7998-7999). Diastereomerenreinheit ist jedoch oft entscheidend für die Wirkung und Voraussetzung für die Herstellung eines Arzneimittels.

25 Es bestand daher die Aufgabe, geeignete Bruchstücke diastereomerenrein bereitzustellen, aus denen sich die makrocyclischen Verbindungen und deren Derivate synthetisieren lassen.

30 Es wurde nun gefunden, daß die Thiazolderivate der Formel II



40 worin R^1 $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl,
 R^2 eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe,
45 R^3 Wasserstoff oder $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl,
 $Y CO_2R^4$, CHO , $CH=CH_2$ oder CH_2R^5 ,
wobei
50 R^4 für $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe,
 R^5 für Halogen, Hydroxy, p-Toluolsulfonat oder $-\text{OSO}_2\text{B}$ und
55 B für $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl oder $C_1\text{-}C_4$ -Perfluoralkyl steht,
bedeutet,
sich diastereomerenrein herstellen lassen und geeignet sind für die Herstellung von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.

Unter $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl für R^1 , R^3 , R^4 , und B sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und Tertiärbutyl zu verstehen.

Unter einer beliebigen chelatisierungsfähigen Schutzgruppe R^2 sind zum Beispiel Benzylreste wie z. B. Benzyl, p-Methoxybenzyl (PMB), Silylreste wie z. B. Trimethyl-silyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, Benzyloxymethoxymethyl, Benzoyl, Acetyl zu verstehen.

60 Die substituierte Benzylgruppe R^4 kann z. B. p-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl oder ein durch andere elektro-nenschiebende Substituenten substituierter Benzylrest sein.

Mit Halogen sind Fluor, Chlor, Brom und Iod gemeint, wobei Brom und Iod bevorzugt sind.

Unter $C_1\text{-}C_4$ -Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkylreste wie zum Beispiel CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , C_4F_9 zu verstehen.

Die Verbindungen II können nach dem in Schema I gezeigten Verfahren hergestellt werden, in dem die Synthese beispielhaft für Verbindung IIa mit $R^2 = p\text{-Methoxybenzyl}$, $R^3 = \text{Methyl}$ und $Y = CO_2\text{Et}$ dargestellt ist.

Ausgehend von der natürlich vorkommenden (S)-Äpfelsäure (III) wird die α -Hydroxysäurefunktion mit Trifluoressigsäureanhydrid/Methanol (a) in den Mono-methylester überführt. Die noch verbliebene Säurefunktion wird dann mit Diboran in Tetrahydrofuran (b) zum Alkohol reduziert. Der so erhaltene (S)-(-)-Methyl-2,4-Dihydroxyester wird mit p-Me-

DE 198 33 750 A 1

thoxybenzyldimethylacetal mit Camphersulfonsäure in Toluol unter Rückfluß (c) in das cyclische Acetal (IV) überführt. Aus dem Methylester wird durch Reaktion mit einem Äquivalent Methyllithium in 2 Stunden bei -100°C (d) das Methylketon (V) erhalten. Umsetzung mit einer C₂-, C₃- oder C₄-metallorganischen Verbindung z. B. einer Grignardverbindung unter üblichen Reaktionsbedingungen führt zu den übrigen Resten R¹. Bei der Wittigreaktion (e) wird das 2-Methyl-4-thiazolylmethyltrifenyphosphoniumbromid, das in zwei Stufen aus 1,3-Dichlorpropanon zugänglich ist, zuerst mit Natriumhexamethyldisilazid bei -78°C in Tetrahydrofuran zusammengegeben bevor das Keton dazugegeben wird. Die Reaktion führt nach 1 Stunde und Erwärmen auf -40°C zu einem E/Z-Gemisch (E/Z = 3, 6 : 1). Das E-Isomer (VI) ist durch einfache Flashchromatographie abzutrennen. Regioselektive Freisetzung der terminalen Hydroxygruppe durch reduktive Öffnung des Acetals mit 4 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid in Methylchlorid in 4 Stunden bei -20°C (f) ergibt ein gut trennbares Gemisch (5, 6 : 1 für das gewünschte Regioisomer) der Alkohole. Nach Trennung wird der Alkohol durch Swern-Oxidation in einer Stunde unter Aufwärmen von -78°C nach 0°C (g) in den entsprechenden Aldehyd überführt, der sofort zur Wadsworth-Horner-Emmons-Kondensation unter Still's Bedingungen (h) mit Ethyl-2-Diethoxyphosphinylpropionat oder dem entsprechend dem gewünschten Rest R³ geeigneten Horner-Reagenz unter Zugabe von Kaliumhexamethyldisilazid, 18-Krone-6 bei -78°C für eine Stunde in Tetrahydrofuran umgesetzt wird. Es wird ein E/Z-Gemisch (E/Z = 6, 2 : 1) der α , β -ungesättigten Ester erhalten, aus dem das Z-Isomer (IIa) in guter Ausbeute abgetrennt werden kann. Die Verwendung des Trifluorethylphosphonat-Derivates führt zu einer besseren Selektivität 15 : 1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

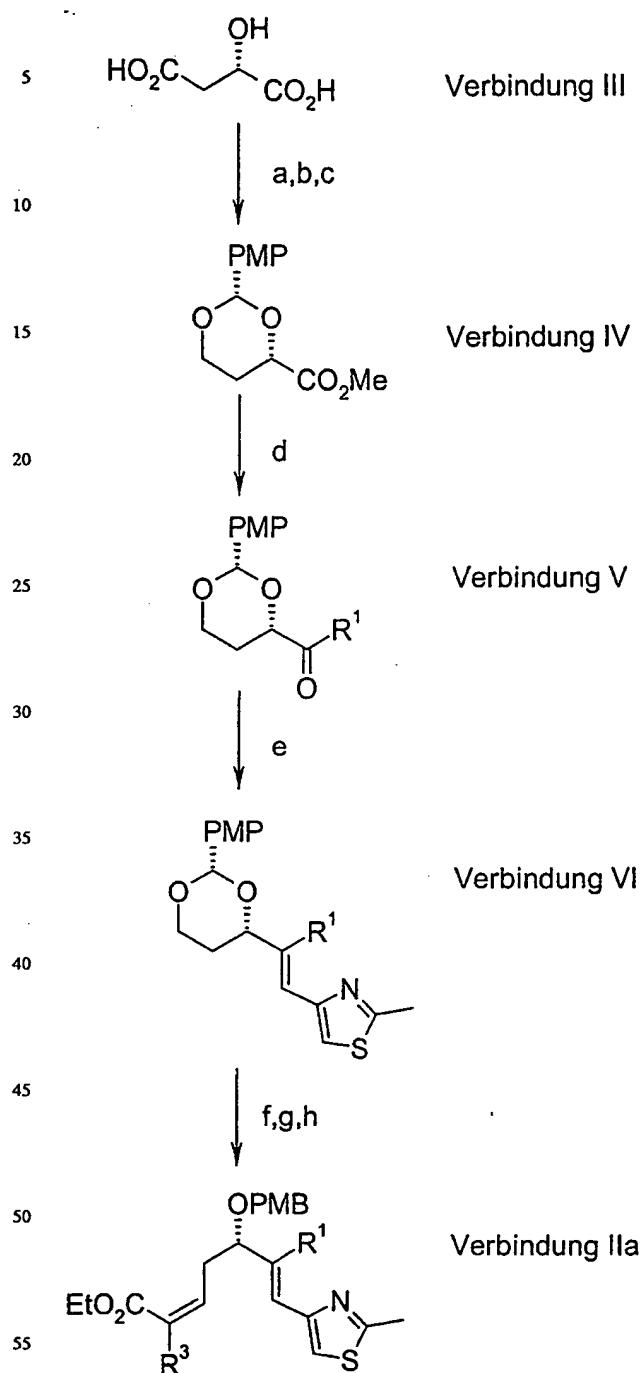
50

55

60

65

Schema I

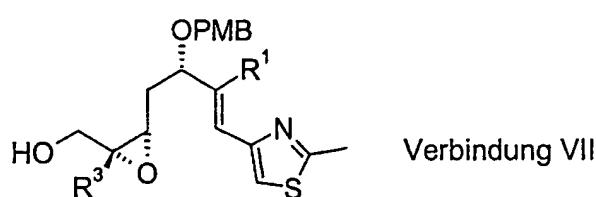
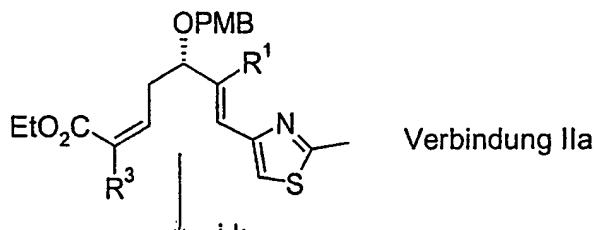


Die Verbindung der allgemeinen Formel IIa stellt einen zentralen Baustein für die Synthese von Epothilon-Derivaten und Epothilon selbst dar.

60 Die Esterfunktion in Position 11 kann in jede beliebige, für den späteren Ringschluß benötigte, Funktionalität überführt werden.

Derivatisierungen in 12- und 13-Position (Epothilon-Zählweise) sind aus der Doppelbindung möglich. So zum Beispiel die Überführung in das im Epothilon selbst vorhandene Epoxid durch Sharpless-Oxidation:

65 Dazu wird der Ester IIa mit 3 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei -20°C (i) zum α,β -unge-sättigten Alkohol reduziert und anschließend die Doppelbindung des Allylalkohols mit 4A Molekularsieb, Titanatetraiso-propylat, D-(--)-diisopropyltartrat, Tertiärbutylhydroperoxid in Methylchlorid für 3 Stunden bei -30°C (k) diastereose-lektiv epoxidiert.



Auch die noch in geschützter Form vorliegende Hydroxyfunktion in 15-Position lässt Derivatisierungen an dieser Stelle zu oder ist unter literaturbekannten Bedingungen spaltbar.

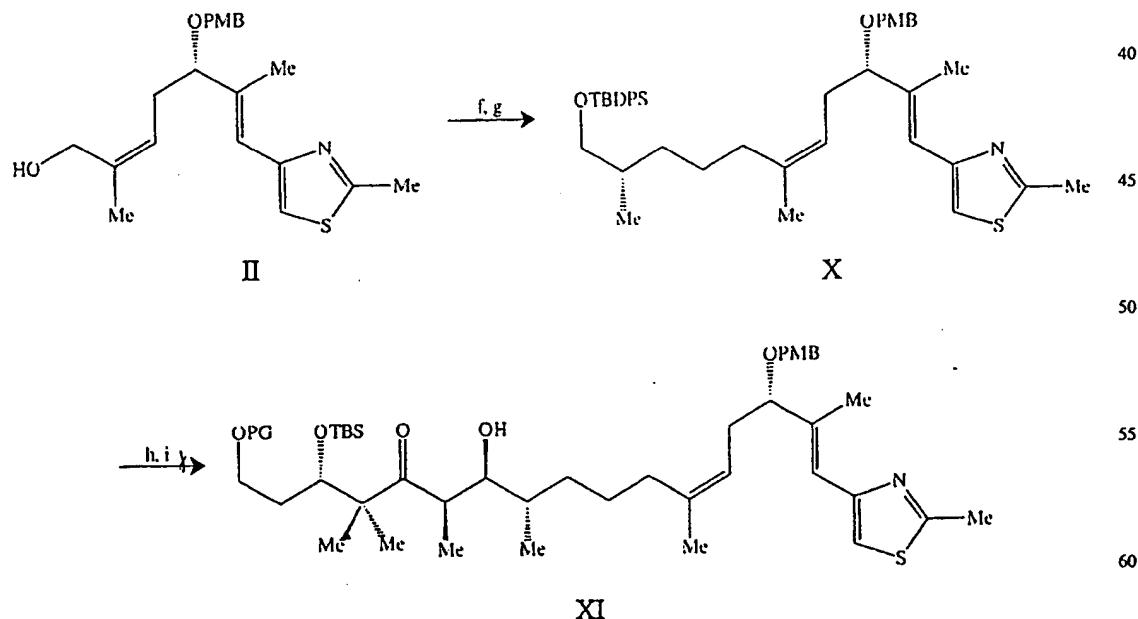
Verbindungen mit $Y = \text{CHO}$ können durch Dibal-Reduktion von Verbindung IIa in literaturbekannter Weise erhalten werden. Nachfolgende Wittigreaktion führt zu Verbindungen mit $Y = \text{CH}=\text{CH}_2$.

Die Verbindungen mit $Y = \text{CH}_2\text{R}^5$ mit $\text{R}^5 = \text{p-Toluolsulfonat}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylsulfonat, oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ perfluoralkylsulfonat können aus dem Alkohol (VII) erhalten werden.

Die Verbindungen mit $Y = \text{CH}_2\text{-Halogen}$ lassen sich aus z. B. der Verbindung mit $Y = \text{CH}_2\text{-p-Toluolsulfonat}$ oder $Y = \text{OH}$ in üblicher Weise erhalten.

Im Gegensatz zu dem Verfahren von Danishefsky et al werden nur 10 Stufen für die Synthese bis zur Stufe des Epoxids benötigt und das Thiazolderivat der Formel IIa kann ebenso wie auch das Epoxid diastereomerenrein erhalten werden. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß das verwendete natürliche Ausgangsmaterial und die Reaktionen der Synthese eine Herstellung größerer Mengen erlauben.

Die Weiterverarbeitung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu Epothilon A und B kann wie in der nachstehenden Reaktionssequenz angegeben erfolgen. Die Verbindung der allgemeinen Formel XI wird analog zu bekannten Verfahren durch Abspaltung der primären Schutzgruppe, Oxidation in Position 1, selektive Freisetzung der 15-Hydroxygruppe, wie sie beispielsweise von K.C. Nicolaou et al. In Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272 und J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, S. 7960-7973 beschrieben sind, zu Epothilon B weiterverarbeitet:



f) (i) Iodidbildung, (ii) Sulfonkupplung, 76, 5%; g) Desulfonyrierung, 70%;
h) Desilylierung, 98%; i) Aldolreaktion.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

65

DE 198 33 750 A 1

Präparative Methoden

Alle Umsetzungen metallorganischer Reagenzien und alle Reaktionen in absoluten Lösemitteln werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen werden vor Versuchsbeginn mehrmals im Ölumpenvakuum ausgeheizt und mit getrocknetem Argon der Firma Linde belüftet. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

Methylenchlorid wird über eine basische Aluminiumoxidsäule der Aktivitätsstufe I (Woelm) getrocknet. Diethylether wird nach Vortrocknung auf einer basischen Aluminiumoxidsäule über eine 8 : 1 Natrium/Kalium-Legierung refluxiert bis zur stabilen Blaufärbung des Benzophenon-Indikators und vor der Verwendung frisch abdestilliert. Das Tetrahydrofuran (THF) wird über KOH vorgetrocknet, über eine mit basischem Aluminiumoxid beschickte Säule filtriert und anschließend über Kalium mit Triphenylmethan als Indikator destilliert.

Der Essigsäureethylester (EE) wird nach Vortrocknung über Calciumchlorid ebenso wie Hexan (Hex) vor der Verwendung zur Säulenchromatographie am Rotationsverdampfer abdestilliert.

15

Chromatographische Verfahren

Sämtliche Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgel-60-Alufolien mit UV-Indikator F₂₅₄ der Firma Merck verfolgt. Als Laufmittel werden zumeist Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) verwendet. Zum Sichtbarmachen nicht UV-aktiver Substanzen bewährt sich meist Anisaldehyd/Eisessig/

20 Schwefelsäure (1 : 100 : 1) als Standard-Tauchreagenz.

Die präparative Säulenchromatographie wird an Kieselgel-60 der Firma Merck (0,04–0,063 mm, 230–400 mesh) durchgeführt, wobei als Eluens Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) bzw. Diisopropylether dienen.

25 Im analytischen, wie auch im präparativen Maßstab werden die hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungen (HPLC) auf Modulsystemen der Firmen Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Säulen und Schreiber), Waters/ Millipore (Injektionssystem U6K9) und Milton-Roy (Integrator CI-10) durchgeführt. Für die analytische HPLC wird zumeist eine Knauer-Säule (4 · 250 mm) mit 5 µm Nucleosil und für die präparative HPLC eine Säule (16 · 250 mm, 32 · 250 mm bzw. 64 · 300 mm) mit 7 µm oder 5 µm Nucleosil 50 verwendet.

30

Färbereagenzien

Färbereagenz I (F I): 1 g Cer(IV)sulfat in 10 ml konz. Schwefelsäure und 90 ml Wasser liefert mit den meisten reduzierbaren Verbindungen intensiv blaue Farbreaktion beim Trocknen.

35 Färbereagenz II (F II): Eine 10%ige ethanolische Lösung von Molybdatophosphorsäure stellt ein weiteres Tauchreagenz zum Nachweis ungesättigter und reduzierbarer Verbindungen dar. Im Unterschied zum Färbereagenz I zeigt das Molydat-Färbereagenz, speziell auf einige Funktionalitäten ansprechend, ein breiteres Farbspektrum bei praktisch gleicher Zuverlässigkeit.

Färbereagenz III (F III): 1 ml Anisaldehyd in 100 ml Ethanol und 2 ml konz. Schwefelsäure stellt ein äußerst empfindliches Färbereagenz dar, daß zudem auch das wohl breiteste Farbspektrum zeigt.

40 Färbereagenz IV (F IV): Das Vanillin-Tauchbadreagenz ist ähnlich empfindlich, wie das Anisaldehyd-Färbereagenz und zeigt wie dieses ein nahezu breites Farbspektrum.

Färbereagenz V (F V): 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 ml Ethanol, 8 ml Wasser und 5 ml konz. Schwefelsäure stellt ein hervorragendes, selektiv schon ohne Erwärmung auf Aldehyde und etwas langsamer auf Ketone ansprechendes, Tauchreagenz dar.

45 Färbereagenz VI (F VI): Eine 0,5%ige wässrige Lösung von Kaliumpermanganat zeigt durch Entfärbung oxidierbare Gruppen an, wobei ungesättigte, nicht aromatische Struktureinheiten spontan ohne Erwärmung reagieren.

Spektroskopische Verfahren und allgemeine Analytik

50

NMR-Spektroskopie

Die ¹H-NMR-Spektren werden mit einem AC 250, AM 270 oder AMX 500 Spektrometer der Firma Bruker mit den Substanzen als Lösung in deuterierten Lösemitteln und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln erster Ordnung. Ist eine auftretende Signalmultiplizität damit nicht zu erklären, erfolgt die Angabe des beobachteten Liniensatzes. Zur Bestimmung der Stereochemie wird die NOE-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect) verwendet.

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppel-dublett), ddd (6-Liniensystem bei zwei gleichen Kopplungskonstanten bzw. ein 8-Liniensystem bei drei verschiedenen Kopplungs-konstanten), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multiplett), mc (zentriertes Multiplett), br (breit) und v (verdecktes Signal).

Die ¹³C-NMR-Spektren werden mit einem AC 250 der Firma Bruker mit CDCl₃-Signal bei 77,0 ppm als internem Standard vermessen, wobei die Protonenresonanzen breitbandentkoppelt werden.

Verwendete Abkürzungen

65

abs.: absolut, Ar: Aryl/Aromat, ber.: berechnet, Brine: kalt gesättigte Kochsalzlösung, c: Konzentration, COSY: korrelierte Spektroskopie (correlated spectroscopy), DC: Dünnschichtchromatographie, DDQ: Dichloro-dicyano-Quinon, d.e.: diastereomeric excess, DIBAL: Diisobutyl-aluminiumhydrid, DMF: N,N'-Dimethylformamid, DMS: Dimethylsul-

DE 198 33 750 A 1

fid, DMSO: Dimethylsulfoxid, ds: Diastereoselektion, EA: Elementaranalyse, e.e.: enantiomeric excess, EE: Essigsäureethylester, EI: Elektronenstoßionisation, eq: Äquivalent(e), eV: Elektronenvolt, FG: functional group, gef.: gefunden, ges.: gesättigt(e), h: Stunde(n), Hex: n-Hexan, HMDS: Hexamethyldisilazid, HPLC: Hochdruckflüssigkeitschromatographie (high pressure liquid chromatographie, Hünig Base: N-Ethyl-diisopropylamin, HRMS: High Resolution Massenspektrometrie, HV: Hochvakuum, IPrOH: 2-Propanol, IR: Infrarotspektrometrie/Infrarotspektrum, J: Kopplungskonstante, LDA: Lithiumdiisopropylamin, Lsg.: Lösung, Lsm.: Lösemittel, Me: Methyl, MeLi: Methylolithium, min: Minute(n), MS: Massenspektrometrie/Massenspektren, NMR: Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance), NOE: Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect), PCC: Pyridiniumchlorochromat, PG: Schutzgruppe (protection group), Ph: Phenyl, ppm: parts per million, Rkt.: Reaktion, rt: Retentionszeit, RT: Raumtemperatur (20–30°C), Std.: Stunde(n), TBAF: Tetra-n-Butylammoniumfluorid, TBDPS: tert.-Butyldiphenyl-silyl-, TBS: tert.-Butyldimethylsilyl-, tert./t: tertiär, TFA: Trifluoressigsäure, TFAA: Trifluoressigsäureanhydrid, TFMS: Trifluormethansulfonsäure, THF: Tetrahydrofuran, TMS: Trimethylsilyl-, u: g mol⁻¹.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

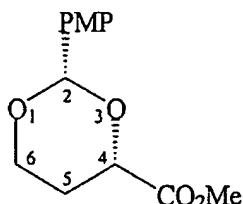
55

60

65

Beispiel 1

(2S,4S)-2-[4-Methoxyphenyl]-1,3-dioxan-4-carbonsäuremethylester



AW-5-2 C₁₃H₁₆O₅

M= 252.26 g/mol

C 61.9% H 6.4% O 31.7%

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskölbchen werden 6.7 g (50 mmol) (S)-Äpfelsäure bei 0°C unter Argon vorgelegt. Unter Rühren werden bei 0°C 30 ml Trifluoressigsäureanhydrid über einen Tropftrichter sehr langsam zugegeben (Druckausgleich!). Nach vollständiger Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nun wird Trifluoressigsäure und überschüssiges Anhydrid zunächst im Wasserstrahlvakuum und anschließend an der Ölspalte entfernt und der kristalline Rückstand bei 0°C tropfenweise mit 4.5 ml Methanol versetzt (Druckausgleich, s. o.) und nach Entfernung des Eisbades noch ca. 12 h gerührt.

Nach Einengung und Trocknung im Vakuum wird die kristalline Verbindung von (2S)-2-Hydroxy-butan-1,4-disäure-1-monomethylester in 70 ml abs. THF gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 100 ml einer 1M Boran · THF-Komplex-Lsg. versetzt, 3 h nachgerührt und dann vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von 60 ml Methanol die Reaktion abgebrochen. Nach Einengung am Rotationsverdampfer wird das zähe Öl zur Entfernung von Trimethylborat noch mehrfach mit Methanol versetzt und im Vakuum eingedampft. (Eventuell liegt die Dihydroxyverbindung im Gemisch mit Hydroxybutyrolacton vor; das so gereinigte Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt).

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskölbchen wird obiges Rohprodukt 220 ml abs. Toluol mit 12.8 ml (65 mmol) Anisaldehyddimethylacetal vorgelegt, mit 1.16 g Campfersulfonsäure versetzt und über einen mit aktiviertem 4Å Molsieb gefüllten Soxhletextraktor unter Rückfluß 5 h gerührt. Nach Abkühlung der Lösung wird über eine mit Kieselgel beschickte Fritte filtriert, nachgewaschen mit Ether, mit ges. Natriumcarbonat-Lsg. ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeelegt. Das Rohprodukt wird über eine 5 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert. erhält 6.65 g (52.7%) des thermodynamischen Acetalproduktes als kristalline Verbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

1.85 (ddt, J_{3a, 3b} = 13.5 Hz, J_{3a, 4a u. 2} = 2.8 Hz, J_{3a, 4b} = 1.5 Hz, 1H, 3a-H); 2.12 (dddd, = 13.5 Hz, J_{3b, 2} ≈ J_{3b, 4a} ≈ 12.0 Hz, J_{3b, 4b} = 5.0 Hz, 1H, 3b-H); 3.76+3.77 (s, 3H+3H, OCH₃+CO₂CH₃); 3.98 (ddd, J_{4a, 3b} ≈ J_{4a, 4b} ≈ 12.0 Hz, J_{4a, 3a} = 2.5 Hz, 1H, 4a-H); 4.30 (ddd, J_{4b, 4a} = 12.0 Hz, J_{4b, 3b} = 5.0 Hz, J_{4b, 3a} = 1.5 Hz, 1H, 4b-H); 4.49 (dd, J_{2, 3b} = 12.0 Hz, J_{2, 3a} = 2.8 Hz, 1H, 2-H); 5.47 (s, 1H, OCH₂ArO); 6.87 (dt, = 8.5 Hz, J_{ArH, OCH₂ArO} = 2.0 Hz, 2H, ArH); 7.42 (d, J_{ArH, ArH} = 8.5 Hz, 2H, ArH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

28.1 (C-3); 52.2 (C-6); 55.5 (C-11); 66.6 (C-4); 75.7 (C-2); 101.3 (C-5); 113.6 (C-9); 127.5 (C-8); 130.2 (C-7); 160.1 (C-10); 170.4 (C-1).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

2961m; 2855m; 1730s; 1614m; 1519m; 1445m; 1375m; 1310s; 1251vs; 1207m; 1185m; 1137s; 1096s; 1070m; 1028vs; 993vs; 832s.

MS (EI, 70 eV, 30°C): m/e =

252 (98) [M⁺]; 251(100) [M⁺-H]; 221(14); 193 (86); 169 (16); 137 (88); 136 (98); 135 (98); 121(28); 119 (34); 109(42); 77(53); 69 (58); 57 (25); 55 (31).

Schmp.: 78–80°C (aus Et₂O)

C₁₃H₁₆O₅: (M= 252.26 g · mol⁻¹)

EA:

berechnet:

C: 61, 90%; H: 6, 39%;

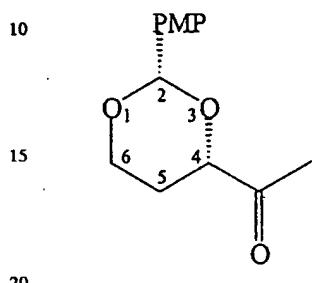
gefunden:

C: 61.67%; H: 6.43%.

5

Beispiel 2

(2S,4S)-(2-[4-Methoxyphenyl]-1,3-dioxan-4-yl)-ethan-1-on

AW-6-2 C₁₃H₁₆O₄

M= 236.26 g/mol

C 66.1% H 6.8% O 27.1%

25

In einem 250 ml Dreihalsrundkolben werden 2.066 g (8.19 mmol) der aus Beispiel 1 erhaltenen Verbindung in ca. 80 ml abs. THF bei -100°C tropfenweise mit 7.17 ml einer 1.6 M MeLi-Lsg. (1.4 eq) versetzt und 1-2 h nachgerührt.

Bei vollständigem Umsatz des Eduktes, wird das Kühlbad entfernt und zügig mit ca. 100 ml ges. NH₄Cl-Lsg. gequenst und 1 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Ether verdünnt, die Phasen getrennt, die org. Phase mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lsg., Wasser und Brine gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert, wobei das Produkt eventuell schon auskristallisiert (in diesem Fall kann zur Reinigung einfach mit kaltem Hexan gewaschen werden). Nach Chromatographie über eine 3 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 1.656 g (85.6%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm = 1.79 (dtd, J_{2a,2b} = 13.3 Hz, J_{2a,1a u. 3} = 2.9 Hz, J_{2a,1b} = 1.5 Hz, 1H, 2a-H); 1.90 (dddd, = 13.3 Hz, J_{2b,2 u. 3} = 11.8 Hz, J_{2b,1b} = 4.9 Hz, 1H, 2b-H); 2.27 (s, 3H, COCH₃); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 3.96 (td, J_{1a,1b} ≈ J_{1a,2b} ≈ 11.8 Hz, J_{1a,2a} = 2.5 Hz, 1H, 1a-H); 4.25 (dd, J_{3,2b} = 11.3 Hz, J_{3,2a} = 3.0 Hz, 1H, 3-H); 4.29 (ddd, J_{1b,1a} = 11.3 Hz, J_{1b,2b} = 4.9 Hz, J_{1b,2a} = 1.0 Hz, 1H, 1b-H); 5.50 (s, 1H, OCHArO); 6.89 (d, J_{ArH,ArH} = 8.8 Hz, 2H, ArH); 7.43 (d, J_{ArH,ArH} = 8.4 Hz, 2H, ArH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm = 25.7 (C-5); 27.2 (C-2); 55.2 (C-11); 66.7 (C-1); 81.5 (C-2); 100.9 (C-6); 113.6 (C-9); 127.3 (C-8); 130.5 (C-7); 160.1 (C-10); 208.1 (C-1).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

2999m; 2969s; 2931s; 2909m; 2871 s; 2832m; 1710s; 1615m; 1590m; 1520s; 1464m; 1452m; 1429s; 1399m; 1359vs; 1328w; 1310m; 1296m; 1236vs; 1220m; 1207m; 1180s; 1119s; 1100s; 1069m; 1035vs; 1018vs; 992vs; 971vs; 948m;

45 833vs.

MS (EI, 70 eV, 30°C): m/e = 236 (88) [M⁺]; 235 (91); 221(20); 194 (72); 193 (78); 163 (33); 153 (27); 137 (88); 136 (88); 135 (86); 121(77); 109 (85); 100 (28); 92 (47); 84 (99); 83 (65); 77 (92); 65 (31); 63 (31); 57 (43); 55 (31); 43 (100).

Schmp.: 74-76°C

50 C₁₃H₁₆O₄: (M= 236.26 g · mol⁻¹)

EA:

berechnet:

C: 66, 09%; H: 6, 83%;

gefunden:

55 C: 66.34%; H: 6.99%.

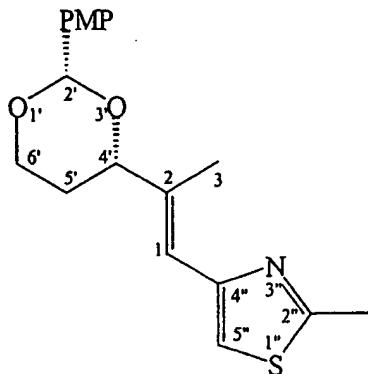
60

65

DE 198 33 750 A 1

Beispiel 3

(2'S,4'S,1E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl-1,3-dioxan-4-yl)-prop-1-enyl]-2-methylthiazol



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

AM-5-2 $C_{18}H_{21}NO_3S$

$M = 331.42 \text{ g/mol}$

C 65.2% H 6.4% N 4.2% O 14.5% S 9.7%

In einem 100 ml Dreihals-Löwenthalkolben werden 1.475 g (3.25 mmol; 1.3 eq) Wittigreagenz (2-Methyl-thiazol-4-yl-methyl-triphenylphosphoniumbromid); nach erneuter Trocknung im Ölpumpenvakuum mit 5 ml abs. THF suspendiert. Nach Abkühlung der Suspension auf -78°C , wird mit einer Lösung von 715 mg (3.9 mmol; 1.2 eq) NaHMDS, gelöst in 5 ml abs. THF, durch langsame Zugabe deprotoniert und 15 min nachgerührt.

Nochmals direkt vor der Verwendung getrocknete 590 mg (2.5 mmol) der aus Beispiel 2 erhaltenen Verbindung, gelöst in 5 ml abs. THF, werden bei -78°C langsam zugetropft, 5 min nachgerührt, anschließend das Kühlbad entfernt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach ca. 40 min wird die Reaktionslösung im Wasserbad auf 40–50°C erwärmt und 1 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequenkt, die Phasen getrennt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Nach Chromatographie über eine 6 : 5 : 1- CH_2Cl_2 /Hex/EE-Kieselgelsäule werden 171 mg Z-Olefin und 614 mg E-Olefin erhalten.

Die Olefinierungsprodukte werden somit in einer Ausbeute von 94.75% im Verhältnis von 1 : 3.6-Z : E-Olefin erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (E-Olefin): δ in ppm =

1.67 (dtd, $J_{2a,2b} = 13.3 \text{ Hz}$, $J_{2a,1a \text{ u. } 3} = 2.5 \text{ Hz}$, $J_{2a,1b} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, 2a-H); 2.02 (mc, 1H, 2b-H); 2.10 (d, $J_{4,5} = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 4-H); 2.69 (s, 3H, TAR- CH_3); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 4.02 (td, $J_{1a,1b} \approx J_{1a,b} \approx 11.5 \text{ Hz}$, $J_{1a,2a} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, 1a-H); 4.29 (ddd, $= 11.5 \text{ Hz}$, $J_{1b,2b} = 5.0 \text{ Hz}$, $J_{1b,2a} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, 1b-H); 4.34 (mc, 1H, 3-H); 5.56 (s, 1H, OCH_2ArO); 6.63 (q, $J_{5,4} \approx 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 5-H); 6.88 (mc, 2H, Ar-H); 6.97 (s, 1H, TAR-H); 7.44 (mc, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (E-Olefin): δ in ppm =

15.1 (C-16); 19.2 (C-9); 30.2 (C-2); 55.3 (C-15); 67.1 (C-1); 81.7 (C-3); 101.1 (C-10); 113.5 (C-13); 115.7 (C-7); 118.9 (C-5); 127.5 (C-12); 131.3 (C-11); 139.1 (C-4); 152.8 (C-6); 159.9 (C-14); 164.4 (C-8).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

3105w; 3057w; 2959m; 2925m; 2850m; 1658w; 1614s; 1517s; 1463m; 1442m; 1429m; 1394m; 1371m; 1302s; 1248vs; 1215w; 1172s; 1152w; 1118s; 1096s; 1062w; 1034s; 977w; 830m.

MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =

331(41) [M^+]; 279 (35); 247 (23); 231(21); 195 (34); 178 (24); 167 (54); 164 (52); 149 (57); 140 (43); 139 (51); 136 (92); 135 (100); 119 (96); 97 (40); 94 (44); 91(69); 77 (36); 69 (52); 57 (44); 55 (43); 43 (50).

$\text{C}_{18}H_{21}NO_3S$:

($M = 331.42 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

EA:

berechnet:

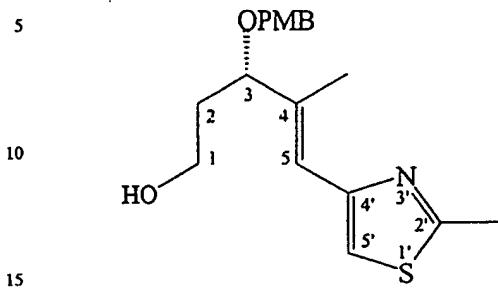
C: 65.23%; H: 6.39%; N: 4.22%;

gefunden:

C: 65.37%; H: 6.41%; N: 4.40%.

Beispiel 4

(3S, 4E)-3-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)pent-4-enol

AM-12-2 C₁₈H₂₃NO₃S
M= 333.44 g/mol

20 C 64.8% H 7.0% N 4.2% O 14.4% S 9.6%

In 30 ml abs. CH₂Cl₂ werden 662 mg (2 mmol) der aus Beispiel 3 erhaltenen Verbindung bei -20°C tropfenweise mit 8 ml einer 1M DIBAL-Lsg. (4 eq) versetzt und ca. 5 h gerührt. Zum Reaktionsabbruch wird mit 1 ml MeOH gequencht und anschließend langsam gesättigte NaK-Tartrat-Lsg. (30 ml) hinzugegeben. Die Lsg. wird über Nacht gerührt, wobei sich zwei klare Phasen gebildet haben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wird filtriert und im Vakuum eingeengt.

Chromatographie über eine 2 : 1-Hex/EE-Kiesulgelsäule erbrachte 594 mg (89.1%) Gesamtausbeute im Verhältnis 15 : 85 ((89 mg); (505 mg)).

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =
1.68 (dq, J_{2a, 2b} = 14.3 Hz, J_{2a, 1's u. 3} = 4.9 Hz, 1H, 2a-H); 1.94 (mc, 1H, 2b-H); 1.99 (s, 3H, 4-H); 2.37 (br s, 1H, 1-OH); 2.66 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.68 (br mc, 2H, 1-H); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.99 (dd, J_{3, 2a} = 8.9 Hz, J_{3, 2b} = 3.9 Hz, 1H, 3-H); 4.18+4.42 (je d, J = 11.3 Hz, 2H, OCH₂Ar); 6.48 (s, 1H, 5-H); 6.80 (mc, 2H, Ar-H); 6.93 (s, 1H, TAr-H); 7.18 (mc, 2H, Ar-H).

35 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =
13.6 (C-16); 19.2 (C-9); 36.7 (C-2); 55.2 (C-15); 61.1 (C-1); 69.9 (C-3); 84.3 (C-10); 113.9 (C-13); 115.9 (C-7); 121.1 (C-5); 129.4 (C-12); 130.2 (C-11); 139.1 (C-4); 152.6 (C-6); 159.2 (C-14); 164.7 (C-8).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =
3396br; 2926m; 2856w; 2835w; 1612m; 1586w; 1514vs; 1464m; 1453m; 1442m; 1302m; 1248vs; 1181m; 1173m;
40 1060m; 1035s; 821m.

MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =
333 (9) [M⁺]; 281 (14); 231 (14); 212 (40); 197 (51); 164 (30); 135 (22); 122 (40); 121 (100); 113 (31); 97 (23); 91 (39);
77 (37); 69 (38).

C₁₈H₂₃NO₃S:

45 (M = 333.44 g · mol⁻¹)

EA:

berechnet:

C: 64.84%; H: 6.95%; N: 4.20%;

gefunden:

50 C: 65.08%; H: 7.00%; N: 4.14%.

55

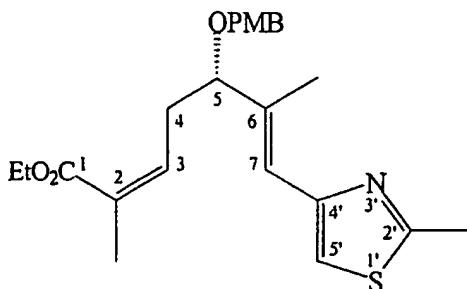
60

65

DE 198 33 750 A 1

Beispiel 5

(5S,2Z,6E)-2,6-Dimethyl-5-[(4-ethoxyphenyl)methoxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,6-diensäure-ethylester



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

AM-14-1 C₂₃H₂₉NO₄S

M= 415.54 g/mol

C 66.5% H 7.0% N 3.4% O 15.4% S 7.7%

In 30 ml abs. CH₂Cl₂ werden 102 µl Oxalylchlorid (1, 1 eq) vorgelegt und nach Einkühlung auf -78°C unter Argon langsam mit 187 µl DMSO (2, 5 eq) versetzt und 10 min nachgerührt (Trübung).

Bei -78°C werden 354 mg (1,062 mmol) der aus Beispiel 4 erhaltenen Verbindung, gelöst in 5 ml abs. CH₂Cl₂, langsam zugegeben und 10 min nachgerührt. Anschließend wird ca. 1 ml (>5 eq) Hünigbase zugegeben, 15 min nachgerührt und dann das Kühlbad entfernt. (Wieder klare Lsg.). Die Reaktionslösung wird mit 40 ml einer 1 : 1-Hex/EE-Lsg. verdünnt und mit Eiswasser gequenstet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, über eine kurze Kieselgelfritte filtriert, im Vakuum eingeengt und an der Ölzpumpe getrocknet. Der Rohaldehyd wird ohne weitere Aufreinigung direkt für die nachfolgende Umsetzung verwendet.

In 25 ml abs. THF werden 303,5 mg 2-Phosphonopropionsäure-triethylester (1,2 eq) und 842 mg 18-Krone-6 (3 eq) bei -78°C vorgelegt. Bei dieser Temperatur wird durch langsame Zugabe von 239 mg KHMDS (1,15 eq), gelöst in ca. 5 ml abs. THF, deprotoniert und 10 min nachgerührt. Anschließend wird der Rohaldehyd, gelöst in ca. 10 ml abs. THF, langsam zugegeben. DC-Kontrolle nach ca. 30 min zeigte bereits vollständigen Umsatz, so daß das Kühlbad entfernt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gequenstet wurde.

Nach Phasentrennung wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, die wässrigen Phasen noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration der organischen Phasen über kurze Kieselgelfritte wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Chromatographie über eine 3 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 377 mg (85,46%) Isomerengemisch im Verhältnis ca. 6,2 : 1. Zur Trennung der Doppelbindungsisomere empfiehlt sich eine Chromatographie über eine 7 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule oder eine Reinigung auf der präparativen HPLC.

(Mitlerweile wurde auch die Verwendung des Trifluorethyl-Phosphonat-Derivates untersucht, die eine Selektivität von 15 : 1 erbrachte).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Z-Isomer): δ in ppm =

1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H, -CO₂CH₂CH₃); 1.88 (d, J_{2,3} = 1.5 Hz, 3H, 2-H); 2.04 (d, J_{6,7} = 1.0 Hz, 3H, 6-H); 2.73 (s, 3H, TAr-CH₃); 2.82 (mc, 2H, 4-H's); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.88 (t, J_{5,4a} u. 4b = 7.0 Hz, 1H, 5-H); 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H, -CO₂CH₂CH₃); 4.24+4.49 (je d, J = 11.5 Hz, 2H, OCH₂Ar); 5.96 (tq, J_{3,4a} u. 4b = 6.9 Hz, J_{3,2} = 1.5 Hz, 1H, 3-H); 6.54 (s, 1H, 6-H); 6.87 (mc, 2H, Ar-H); 6.99 (s, 1H, TAr-H); 7.25 (mc, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

13.4 (C-20); 14.3 (C-13); 19.2 (C-11); 20.7 (C-21); 34.4 (C-4); 55.3 (C-19); 60.1 (C-12); 69.8 (C-14); 84.3 (C-5); 113.7 (C-17); 115.8 (C-9); 121.4 (C-7); 128.4 (C-2); 129.4 (C-16); 130.7 (C-15); 138.8 (C-3); 139.1 (C-6); 152.7 (C-8); 159.1 (C-18); 164.5 (C-10); 167.9 (C-1).

MS (EI, 70 eV, 1 10°C): m/e =

415 (8) [M⁺]; 371(13) [M⁺-OEt]; 294 (20); 289 (40); 288 (100); 248 (26); 231 (18); 204(18); 164(29); 138 (30); 122 (96); 121(92); 113 (28); 97 (61); 91 (39); 78 (50); 77 (71); 69 (40); 53 (45); 43 (37).

C₂₃H₂₉NO₄S:

(M = 415.54 g · mol⁻¹)

EA:

berechnet:

C: 66, 48%; H: 7, 03%; N: 3.37%;

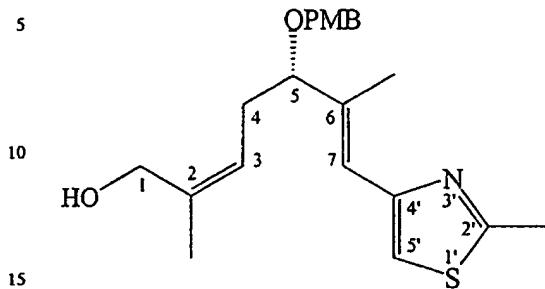
gefunden:

C: 65.91%; H: 6.77%; N: 3.29%.

DE 198 33 750 A 1

Beispiel 6

(5S,2Z,6E)-2,6-Dimethyl-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-7-(2-methyl-thiazol-4-yl)hepta-2,6-dienol



AM-15 $C_{21}H_{27}NO_3S$

M= 373.51 g/mol

20 C 67.5% H 7.3% N 3.8% O 12.9% S 8.6%

In 100 ml abs. THF werden bei -20°C 417 mg (1,0035 mmol) der aus Beispiel 5 erhaltenen Verbindung vorgelegt und dann tropfenweise mit 3 ml einer 1M-DIBAL in Heptan Lösung versetzt. Nach 3 h wurde zur Vervollständigung des Reaktionsumsatzes noch 1 ml der DIBAL-Lsg. nachgegeben und nochmals 30 min bei -20°C nachgerührt.

25 Zum Reaktionsabbruch wurde mit 1 ml MeOH gequenkt und nach Verdünnung mit 50 ml Diethylether werden 100 ml halbkonz. NaK-Tartrat-Lsg. zugegeben. Nach ca. 2-3 h kräftigen Röhrens bei RT werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Chromatographische Reinigung über eine 1 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 272 mg (72,56%) Vinylalkohol.

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm = 1.79 (s, 3H, 2-H); 2.03 (d, $J_{6,7} = 1.0$ Hz, 3H, 6-H); 2.21 (mc, 1H, 4a-H); 2.47 (br, 1H, 1-OH); 2.52 (dt, $J_{4b,4a} = 14.3$ Hz, $J_{4b,3u,s} = 8.4$ Hz, 1H, 4b-H); 2.70 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.75 (dd, $J_{5,4a} = 8.4$ Hz, $J_{5,4b} = 4.4$ Hz, 1H, 5-H); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.84+4.13 (je br d, $J = 11.8$ Hz, 2H, 1-H's); 4.20+4.46 (je d, $J = 11.3$ Hz, 2H, OCH₂Ar); 5.26 (t, $J_{3,4a,u,4b} = 8.0$ Hz, 1H, 3-H); 6.49 (s, 1H, 7-H); 6.84 (mc, 2H, Ar-H); 6.97 (s, 1H, TAr-H); 7.20 (mc, 2H, Ar-H).

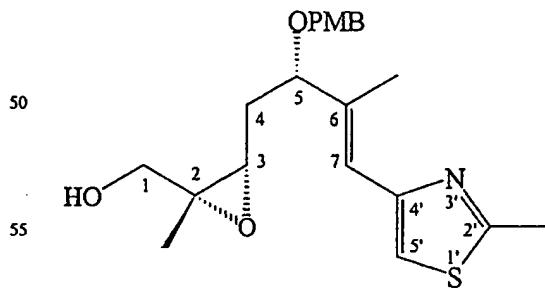
35 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm = 13.8 (C-18); 19.2 (C-11); 22.2 (C-19); 34.0 (C-4); 55.2 (C-17); 61.3 (C-1); 70.0 (C-12); 83.7 (C-5); 113.7 (C-15); 115.8 (C-9); 121.1 (C-7); 123.8 (C-3); 129.6 (C-14); 129.9 (C-13); 138.2 (C-2); 139.4 (C-6); 152.6 (C-8); 159.2 (C-16); 164.7 (C-10).

MS (EI, 70 eV, 50°C): m/e =

40 373 (9) [M⁺]; 357(8); 307 (11); 289 (27); 288 (96); 219 (19); 197 (17); 167 (39); 164 (28); 149 (33); 138 (41); 122 (100); 121 (92); 119 (34); 109 (27); 97 (52); 91 (81); 78 (39); 77 (56); 69 (36); 43 (56).

Beispiel 7

45 (5S,2Z,6E)-2,6-Dimethyl-2,3-epoxy-5-[(4-methoxyphenyl)-methoxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hept-6-enol



AM-16 $C_{21}H_{27}NO_4S$

M= 389.50 g/mol

60 C 64.8% H 7.0% N 3.6% O 16.4% S 8.2%

Zu einer Suspension von ca. 80 mg aktiviertem, zerstoßenem 3 Å Molsieb in 2 ml abs. CH_2Cl_2 werden bei -15°C 65 20,5 mg (0,0874 mmol) D-(-)-Diisopropyl-Tartrat und 21,7 μl (7,28 μmol) Titanisopropoxid zugegeben.

Bei -30°C werden 199 μl einer ca. 5,5M tert.-Butylhydroperoxid-Lsg. in Nonan langsam zugetropft, 10 min nachgerührt. Anschließend wird die resultierende Reagenzlösung bei -30°C tropfenweise mit 265 mg (0,7095 mmol) der aus Beispiel 5 erhaltenen Verbindung gelöst in ca. 1 ml abs. CH_2Cl_2 , versetzt und 3 d gerührt.

DE 198 33 750 A 1

Zur Aufarbeitung der Reaktion wird zunächst mit 15 ml CH_2Cl_2 verdünnt, 1 ml Wasser zugegeben und 30 min nachgerührt. Anschließend werden 1 ml (Brine/3N NaOH = 1 : 1) zugegeben und wiederum 30 min kräftig nachgerührt. Nach Phasentrennung, zweimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 , Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Filtration über eine kurze Celite-Fritte wird im Vakuum eingeengt. Chromatographie über eine 1 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 235 mg (215 mg direkt und 20 mg ex ^{13}C -Daten in der Mischfraktion) (85,04%) und noch 40 mg Gemischrest.

5

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ in ppm = 1.40 (s, 3H, 2-H); 1.76 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 15.3$ Hz, $J_{4a,5} = 10.8$ Hz, $J_{4a,3} = 9.9$ Hz, 1H, 4a-H); 2.01 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 14.8$ Hz, $J_{4b,3} = 3.4$ Hz, $J_{4b,5} = 2.5$ Hz, 1H, 4b-H); 2.04 (d, $^4J_{6,7} = 1.0$ Hz, 3H, 6-H); 2.71 (s, 3H, TAR-CH₃); 2.76 (dd, $J_{3,4a} = 9.9$ Hz, $J_{3,4b} = 3.5$ Hz, 1H, 3-H); 3.29 (dd, $J_{1-\text{OH},1} = 10.8$ Hz, $J_{1-\text{OH},1} = 2.0$ Hz, 1H, 1-OH); 3.45 (dd, $^2J_{1a,1b} = 11.8$ Hz, $J_{1a,1-\text{OH}} = 2.0$ Hz, 1H, 1a-H); 3.61 (t br, $^2J_{1b,1a} = 11.3$ Hz, 1H, 1b-H); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 3.99 (dd, $J_{5,4a} = 10.8$ Hz, $J_{5,4b} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H); 4.22+4.51 (je d, $^2J = 11.5$ Hz, 2H, OCH₂Ar); 6.49 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, 7-H); 6.86 (mc, 2H, Ar-H); 7.00 (s, 1H, TAR-H); 7.22 (mc, 2H, Ar-H).

10

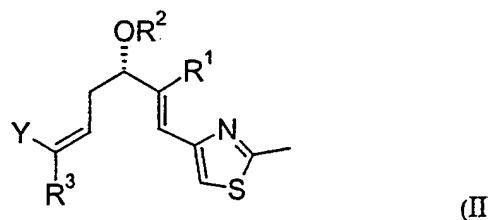
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm = 13.4 (C-18); 19.2 (C-11); 20.4 (C-19); 33.7 (C-4); 55.2 (C-17); 60.5 (C-1); 62.1 (C-3); 64.2 (C-2); 70.0 (C-12); 81.3 (C-5); 113.9 (C-15); 116.4 (C-9); 121.7 (C-7); 129.0 (C-14); 131.1 (C-13); 138.1 (C-6); 152.3 (C-8); 159.5 (C-16); 164.9 (C-10).

15

Patentansprüche

20

1. Verbindungen der allgemeinen Formel II



25

30

worin R^1 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl,
 R^2 eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe,
 R^3 Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl,

35

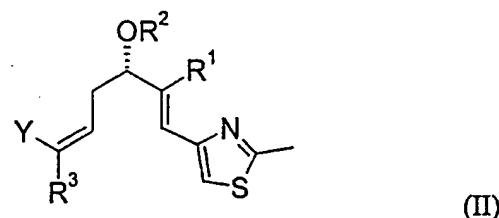
$Y \text{ CO}_2\text{R}^4$, CHO , $\text{CH}=\text{CH}_2$ oder CH_2R^5 ,
wobei

R^4 für $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe,
 R^5 für Halogen, Hydroxy, p-Toluolsulfonat oder $-\text{OSO}_2\text{B}$ und

40

B für $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Perfluoralkyl steht,
bedeutet.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel II



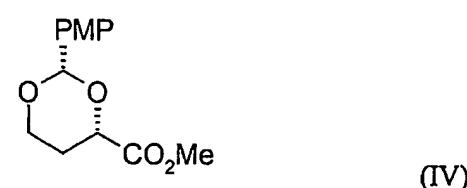
45

50

worin R^1 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl,
 R^2 p-Methoxybenzyl,
 R^3 Methyl und
 $Y \text{ CO}_2\text{R}^4$
mit R^4 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl
bedeutet.

55

3. Verbindung der Formel IV

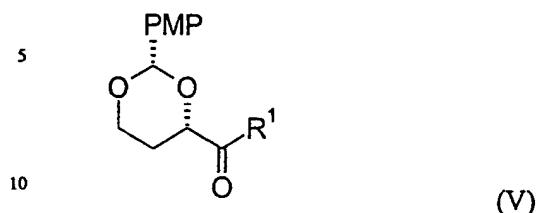


65

DE 198 33 750 A 1

worin PMP p-Methoxyphenyl bedeutet.

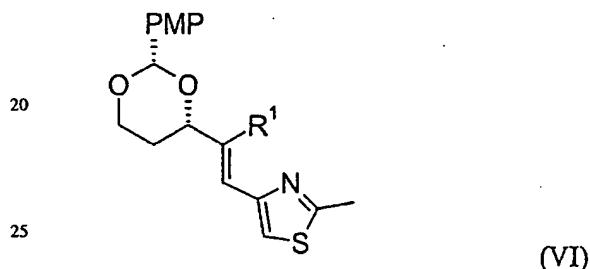
4. Verbindungen der Formel V



worin R^1 C_1 - C_4 -Alkyl und
PMP p-Methoxyphenyl bedeutet.

15

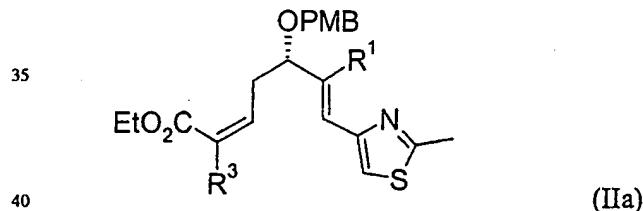
5. Verbindungen der Formel VI



worin
 R C_1 - C_4 -Alkyl und
PMP p-Methoxyphenyl bedeutet.

30

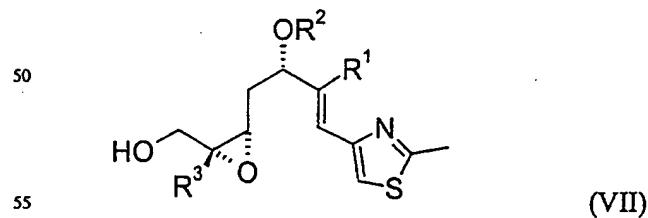
6. Verbindungen der Formel IIa



worin
 R^1 C_1 - C_4 -Alkyl,
PMB p-Methoxybenzyl bedeutet,
 R^3 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl.

45

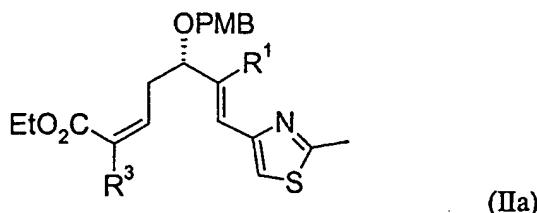
7. Verbindungen der Formel VII



worin
 R^1 C_1 - C_4 -Alkyl,
 R^2 eine chelatisierungsfähige Schutzgruppe darstellt,
 R^3 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl.

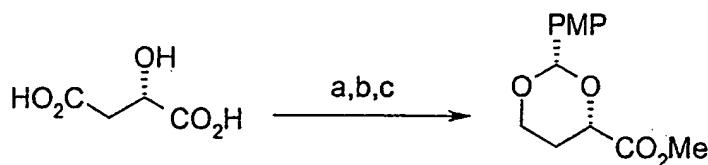
60

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel IIa



dadurch gekennzeichnet, daß
in einem Schritt I

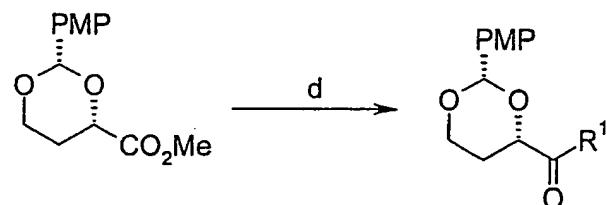
von (S)-Äpfelsäure (III) die α -Hydroxsäurefunktion mit Trifluoressigsäure/Methanol (a) in den Methylester überführt wird, die noch vorhandene Säurefunktion mit Diboran Tetrahydrofuran (b) zum Alkohol reduziert wird und der so erhaltene (S)-(-)-Methyl-2,4-Dihydroxyester mit p-Methoxybenzylidimethylacetal (c) in das cyclische Acetal (IV) überführt wird,



Verbindung III

Verbindung IV

in einem Schritt II
der Methylester mit einer C₁-C₄-Alkyl-metallorganischen Verbindung (d) in das entsprechende Alkylketon (V) überführt wird.

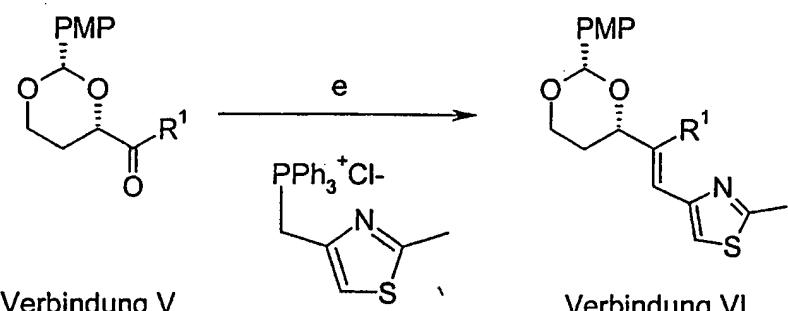


Verbindung IV

Verbindung V

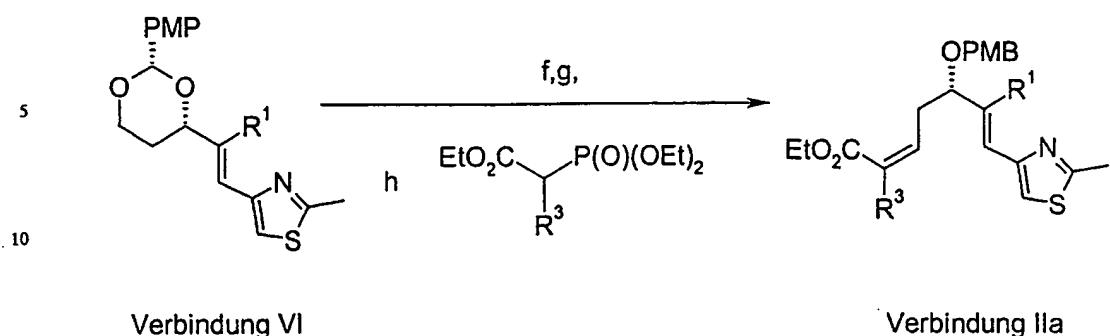
in einem Schritt III

das (C₁-C₄)-Alkylketon (V) in einer Wittigreaktion mit dem Thiazolylphosphoniumsalz (c) umgesetzt und das E-Isomere (VI) abgetrennt wird und

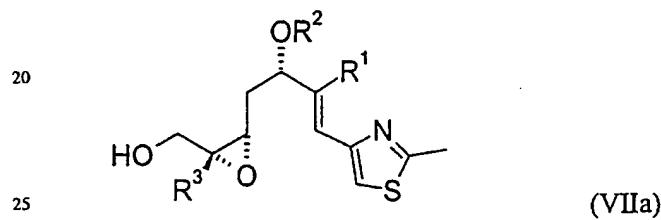


in einem Schritt IV

... im Schritt 14. das E-Isomere (VI) durch Reaktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (f), Swern-Oxidation (g) und Wadsworth-Horner-Esmonns-Kondensation (h) mit Ethyl-2-Diethoxyphosphinylpropionat oder einem für R^3 entsprechenden Horner-Reagenz und Reinigung vom E-Isomeren in den Z- α , β -ungesättigten Ester (IIa) überführt wird.



9. Verbindungen der allgemeinen Formel VIIa



worin R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und
 R² p-Methoxybenzyl,
 R³ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
 bedeuten.

30

10. Verwendung der Verbindungen gemäß Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und/oder 9 zur Herstellung von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.